

**PERCUTANEOUS ABSORPTION TYPE PREPARATION CONTAINING OZAGREL**

**Patent number:** JP7252150  
**Publication date:** 1995-10-03  
**Inventor:** MORIMOTO KAZUTOSHI; SUGIBAYASHI KENJI; SEKI TOSHINOBU; HOSOYA OSAMU  
**Applicant:** T T S GIJUTSU KENKYUSHO KK  
**Classification:**  
- **International:** A61K31/415; A61K31/415; A61K9/70; A61K47/10; A61K47/12; A61K47/14; A61K47/16  
- **European:**  
**Application number:** JP19940042649 19940314  
**Priority number(s):** JP19940042649 19940314

**Abstract of JP7252150**

**PURPOSE:** To obtain a percutaneous absorption type preparation of ozagrel, excellent in release of ozagrel from a base, percutaneous absorption and durability of effective concentration in blood.

**CONSTITUTION:** This percutaneous absorption type preparation contains ozagrel or its pharmaceutically suitable salt as the active component and a percutaneous absorption promoter, e.g. one or more kinds of substances selected from a group of a 1 to 20C univalent and polyvalent alcohol, a urea, a pyrrolidone derivative, a 6 to 20C organic acid, its ester, a cyclic monoterpane, 1-dodecylazacycloheptan-2-one, cyclodextrin and calcium thioglycolate.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

21d  
P. 14.3.97

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-252150

(43)公開日 平成7年(1995)10月3日

(51)Int.Cl <sup>*</sup> A 6 1 K 31/415	識別記号 ACD ABN 9/70 47/10 47/12	序内整理番号 3 4 1 N N	F I	技術表示箇所
---	--	---------------------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 8 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平6-42649	(71)出願人 392023511 株式会社ティ・ティ・エス技術研究所 東京都中央区日本橋浜町二丁目35番7号
(22)出願日 平成6年(1994)3月14日	(72)発明者 森本 審 埼玉県坂戸市西坂戸4丁目7番22号
	(72)発明者 杉林 堅次 埼玉県坂戸市西坂戸4丁目9番22号
	(72)発明者 関 俊暢 埼玉県入間郡毛呂山町大字長瀬字蟹沢1204 番地16号
	(72)発明者 細谷 治 埼玉県鶴ヶ島市共栄町9番地6 トピール 若葉105号
	(74)代理人 弁理士 江崎 光史 (外3名)

(54)【発明の名称】 オザグレル含有経皮吸収型製剤

(57)【要約】

【目的】 オザグレルの基剤からの放出性、皮膚に対する吸収性および有効血中濃度の優れた持続性を備えた、オザグレルの経皮吸収型製剤を提供する。

【構成】 有効成分としてオザグレル、またはその薬学的に妥当な塩、および経皮吸収促進剤、例えば炭素原子数1~20の一価および多価のアルコール類、尿素類、ピロリドン誘導体、炭素原子数6~20の有機酸類、それのエステル類、環状モノテルペン類、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン、シクロデキストリンおよびチオグリコール酸カルシウムからなる群から選択される1種または2種以上を含む経皮吸収型製剤。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 有効成分としてオザグレル、またはその薬学的に妥当な塩、および経皮吸収促進剤を含む経皮吸収型製剤。

【請求項2】 経皮吸収促進剤が、炭素原子数1～20の一価および多価のアルコール類、尿素類、ピロリドン誘導体、炭素原子数6～20の有機酸類、そのエステル類、環状モノテルペニ類、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン、シクロデキストリンおよびチオグリコール酸カルシウムからなる群から選択される1種または2種以上である、請求項1記載の経皮吸収型製剤。

【請求項3】 オザグレルの製剤中の濃度が、0.01～50重量%であり、経皮吸収促進剤の製剤中の濃度が、0.01～99.99重量%である、請求項1または2記載の経皮吸収型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、オザグレル、またはその薬学的に妥当な塩を有効成分として含有する新規な経皮吸収型製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 オザグレル [化学名: (E)-3-[4-(1H-Imidazol-1-ylmethyl)-phenyl]-2-propenoic acid] は、気管支喘息、クモ膜下出血手術後の脳血管痙攣およびこれに伴う脳虚血症状の改善などに著しい効果を示す有用な医薬化合物であり、従来その経口剤および注射剤が広く用いられているが、これまでのところ、オザグレルの経皮吸収型製剤は未だ知られていない。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】 オザグレルを経口剤または注射剤の形で利用する場合には、オザグレルの有効血中濃度が短時間で低下する傾向があるために投与回数が頻繁になるばかりでなく、薬物の最高血中濃度が高くなる結果、副作用が現れ易くなり、また点滴静注による投与は患者に苦痛を与えると共に、その処置が面倒で特別な技術や注意を必要とするという問題があるのに対して、このオザグレルを従来の経口剤および注射剤とする代わりに、経皮吸収型製剤の形で用いると、一般に、有効血中濃度の持続化が図られて薬剤の投与回数が減少するばかりでなく、薬物の最高血中濃度も低下してそれによる副作用も回避され、さらに点滴静注回避により投与時の苦痛が除去されると共に、在宅治療の可能性も増大して、患者のコンプライアンスおよびクオリティー・オブ・ライフ (QOL) の改善等が容易になる。

【0004】 従って、本発明は、オザグレルの基剤からの放出性、皮膚に対する吸収性および有効血中濃度の優れた持続性を備えた、オザグレルの経皮吸収型製剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記課題を

解決するために種々研究を重ねた結果、以下に示すような経皮吸収促進剤を用いると、オザグレルの十分な経皮吸収が達成され、有効血中濃度の優れた持続性を備えた経皮吸収型製剤が得られることを見出して本発明を完成了。

【0006】 すなわち、本発明は、有効成分としてオザグレル、またはその薬学的に妥当な塩、および経皮吸収促進剤を含む経皮吸収型製剤に係るものである。

【0007】 さらに好ましくは、本発明は、有効成分としてオザグレル、またはその薬学的に妥当な塩、および炭素原子数1～20の一価および多価のアルコール類、尿素類、ピロリドン誘導体、炭素原子数6～20の有機酸類、そのエステル類、環状モノテルペニ類、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン、シクロデキストリンおよびチオグリコール酸カルシウムからなる群から選択される1種または2種以上の経皮吸収促進剤を含む経皮吸収型製剤に係るものである。

【0008】 本発明による経皮吸収型製剤は、有効成分であるオザクレル、経皮吸収促進剤、ならびに、通常使用される基剤、補助剤および/または添加剤を含む。本発明において、経皮吸収型製剤の剤形は特に限定されず、例えば軟膏剤、クリーム剤、液剤、ローション剤、リニメント剤、パップ剤、プラスター剤、パッチ剤、ゲル剤、硬膏剤またはテープ剤を挙げることができる。

【0009】 本発明において、有効成分であるオザグレルは遊離型であっても、その薬学的に妥当な塩、例えば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素塩、硝酸塩、リン酸塩などの無機酸付加塩またはナトリウム塩、カリウム塩などの無機塩基付加塩、さらに酢酸塩、琥珀酸塩、フマル酸塩、リノゴ酸塩、シウウ酸塩などの有機酸付加塩の形にあってよい。

【0010】 本発明において、有効成分であるオザグレルの製剤中の濃度は、剤形や基剤成分などにより左右されるが、一般に約0.01～50重量%、好ましくは約0.1～20重量%、特に1～10重量%である。また、経皮吸収促進剤の製剤中の濃度は、一般に約0.01～99.99重量%、好ましくは0.1～50重量%、特に0.5～30重量%である。

【0011】 本発明において、経皮吸収促進剤としては、通常経皮吸収型製剤に使用されるものを使用できるが、好ましくは、炭素原子数1～20の一価または多価のアルコール類、尿素類、ピロリドン誘導体、炭素原子数6～12の有機酸類、そのエステル類、環状モノテルペニ類、1-ドデシルアザシクロヘプタン-2-オノン (商品名: エイゾン)、シクロデキストリンまたはチオグリコール酸カルシウムが挙げられる。

【0012】 アルコール類としては炭素原子数1～20、好ましくは1～15、特に2～5の一価アルコールおよび多価アルコールが使用でき、例えば、メチルアルコール、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソ

プロピルアルコール、ブチルアルコール、ヘプチルアルコール、オクチルアルコール、カブリルアルコール、ノニルアルコール、デシルアルコール、ウンデシルアルコール、ラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペントデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオールまたはグリセリンが挙げられる。これらの中で、エチルアルコール、オクチルアルコール、ノニルアルコール、ラウリルアルコール、オレイルアルコール、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオールまたはグリセリンが好ましく、特に1, 3-ブタンジオールまたはグリセリンが好ましい。

【0013】尿素類としては、例えば、尿素、チオ尿素が挙げられ、尿素が好ましい。ビロリドン誘導体としては、例えば、2-ビロリドン、1-メチル-2-ビロリドン、5-メチル-2-ビロリドン、1, 5-ジメチルビロリドンまたは1-エチルビロリドンが挙げられ、1-メチル-2-ビロリドンが好ましい。

【0014】有機酸類としては、炭素原子数2～20、好ましくは2～18、特に3～6の有機酸類が使用でき、例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸、吉草酸、カプロン酸、エナント酸、カブリル酸、ペラルゴン酸、カブリン酸、ラウリル酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、安息香酸、サリチル酸、乳酸、シウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、マレイン酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、フタル酸が挙げられる。

【0015】有機酸エステル類としては、例えば、乳酸エステル類またはミリスチン酸エステル類が挙げられ、この中、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸ラウリルまたはミリスチン酸イソプロピルが好ましい。

【0016】環状モノテルペン類としては、例えば、メントールが挙げられる。メントールは、オザグレルの経皮吸収促進作用以外にも、鎮痛作用、局所麻酔作用および止痒作用などの好ましい作用を有する。メントールは、天然ペパーミントまたは他のミントオイルから得られたものであっても、あるいは、合成されたものでもよい。

【0017】上記の経皮吸収促進剤は単独でも組み合わせても使用できるが、多価アルコール類を単独でまたは2種以上組み合わせて、またはメントールを単独で、あるいは、多価アルコール類およびメントールを組み合わせて使用するのが好ましい。特に好ましい経皮吸収促進剤は、グリセリンおよび1, 3-ブタンジオールからなるもの（これらの比は好ましくは1:50～50:1である）、および、グリセリン、1, 3-ブタンジオールおよびメントールからなるもの（これらの比は好ましく

は1:50:0, 1～50:1:10である）である。このことは、基剤に水を含む場合でも含まない場合でも当てはまる。

【0018】本発明において、経皮吸収促進剤の製剤中の濃度は、剤形や基剤などの種類により左右されるが、一般に約0.01～99.99重量%、好ましくは約0.1～50重量%、特に0.5～30重量%である。

【0019】基剤としては、本発明の経皮吸収製剤の剤形に応じて、この技術分野において通常使用される基剤が使用される。本発明の経皮吸収型製剤を軟膏剤またはクリーム剤とする場合には、基剤として、油脂性基剤または乳剤性基剤が使用され得る。

【0020】油脂性基剤としては、例えば炭化水素、高級アルコール、グリコール類、高級脂肪酸、高級脂肪酸エステル、植物油または動物油を使用できる。炭化水素としては、例えば炭素原子数12～32の炭化水素、具体的には、種々の炭化水素の混合物である流動パラフィン、分枝状パラフィン、固体パラフィンまたは白色ワセリンが挙げられ、これらの中で、流動パラフィンまたは白色ワセリンが好ましい。高級アルコールとしては、例えばラウリルアルコール、トリデシルアルコール、ミリスチルアルコール、ペントデシルアルコール、セチルアルコール、ヘキサデシルアルコール、ヘプタデシルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、ノナデシルアルコール、エイコシルアルコール、セリルアルコール、メリシルアルコール、セチルアルコールまたはステアリルアルコールが挙げられる。これらの中で、セチルアルコールまたはステアリルアルコールが好ましい。グリコール類としては、エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1, 3-ブタンジオールまたはポリエチレングリコールが挙げられ、これらの中で、プロピレングリコール、1, 3-ブタンジオールまたはポリエチレングリコールが好ましい。また、ポリエチレングリコールを主成分とする油脂性基剤、例えばマクロゴール400のような低重合度のポリエチレングリコールと、マクロゴール4000のような高重合度のポリエチレングリコールとを適当な比率で混合したものも使用できる。高級脂肪酸としては、例えば、炭素原子数6～32の飽和または不飽和脂肪酸、具体的には、カプロン酸、エナント酸、カブリル酸、ペラルゴン酸、カブリン酸、ウンデシル酸、ラウリル酸、トリデシル酸、ミリスチン酸、ペントデシル酸、パルミチン酸、ヘプタデシル酸、ステアリン酸、オレイン酸、ノナデカン酸、アラキドン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘン酸、リグノセリン酸、セロチン酸、ヘプタコサン酸、モンタン酸、メリシン酸、ラクセル酸、エライジン酸またはブラシジン酸が挙げられる。これらの中で、ミリスチン酸またはオレイン酸が好ましい。高級脂肪酸エステルとしては、例えば、（A）炭素原子数10～32の脂肪酸エステルと炭素原子数14～32の脂

肪族一価アルコールとのエステル、または、(B) 炭素原子数10~22の飽和もしくは不飽和脂肪酸とグリセリンとのエステルまたはその水素添加物が挙げられる。

【0021】(A)のエステルとしては、例えば、パルミチン酸ミリスチル、ステアリン酸ステアリル、ミリスチル酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、リグノセリン酸セリル、セロチン酸ラクセリル、ラクセル酸ラクセリルなどの脂肪酸エステル、ラノリン、蜜蠟、鯨蠟、セラミック蠟などの動物由来の天然蠟、または、カルナウバ蠟、カンデリラ蠟などの植物由来の天然蠟が挙げられる。

【0022】(B)のエステルとしては、例えば、グリセリルモノラウリレート、グリセリルモノミリスチレート、グリセリルモノステアレート、グリセリルモノオレート、グリセリルジラウリレート、グリセリルジミリスチレート、グリセリルジステアレート、グリセリルトリラウリレート、グリセリルトリミリスチレートまたはグリセリルトリステアレートが挙げられる。これらの中で、グリセリルモノラウリレート、グリセリルモノミリスチレートまたはグリセリルモノオレートが好ましい。

【0023】植物油としては、例えば、ヒマシ油、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油、ヘントウ油、サフラワー油、綿実油またはテレピン油、あるいは、これらに水素添加したものが挙げられる。これらの中、ヒマシ油、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油または綿実油が好ましい。

【0024】動物油としては、例えば、ミンク油、卵黄油、スクワランまたはスクワレン、あるいはそれらの誘導体が挙げられる。これらの基剤は単独または組み合わせて使用できる。

【0025】なお、上記油脂性基剤の中、アルコール類の一部は経皮吸収促進剤としても作用する。従って、このようなアルコール類を基剤として使用する場合には、さらに別の経皮吸収促進剤を特に使用する必要はない。

【0026】乳剤性基剤としては、O/W型基剤、W/O型基剤または懸濁性基剤が挙げられる。O/W型基剤としては、界面活性剤の存在または不存在下にラノリン、プロピレングリコール、ステアリルアルコール、ワセリン、シリコン油、流動パラフィン、グリセリルモノステアレートなどの成分を水相中に乳化・分散させて得られるクリームが挙げられる。W/O型基剤としては、ワセリン、高級脂肪族アルコール、流動パラフィンなどの成分に、親水基をあまり持たない非イオン性界面活性剤の存在下に水を加えて乳化・分散させたものが挙げられる。懸濁性基剤としては、水にデンプン、グリセリン、高粘度カルボキシメチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロールなどの懸濁化剤を加えてゲル状にした水性の懸濁性基剤が挙げられる。

【0027】本発明製剤を液剤とする場合には、基剤と

して水などが使用され得る。本発明製剤をローション剤とする場合には、懸濁型、乳剤型または溶液型のいずれのタイプのローション剤とすることもできる。懸濁型ローション剤とする場合には、補助剤として、ゴム類、セルロース類、粘土類などの懸濁化剤および基剤として、水が使用される。

【0028】ゴム類としては、例えば、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム、ベクチン、トラガントゴムなどが挙げられ、セルロース類としては、例えば、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースまたはヒドロキシエチルデンプンが挙げられる。粘土類としては、例えば、ペントナイトまたはビーガムHVが挙げられる。

【0029】乳剤型ローション剤とする場合には、水に、脂肪酸、高級アルコールなどの油性物質を乳化させた基剤が使用される。溶液型ローション剤とする場合には、水、アルコールなどの基剤が使用される。

【0030】本発明製剤をリニメント剤とする場合には、基剤として、例えば、オリーブ油、ダイズ油、ゴマ油、ヘントウ油、綿実油、テレピン油などの植物油類、エチルアルコール、プロピルアルコール、イソプロピルアルコールなどのアルコール類、あるいは、アルコール類と水との混合物などが使用される。

【0031】本発明製剤をパップ剤とする場合には、基剤として、例えば、ポリアクリル酸もしくはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロドン、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、アルギン酸ナトリウムなどの水溶性高分子またはその架橋体が使用される。また、これらの水溶性高分子をミョウバン、硫酸アルミニウム、塩化アルミニウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウムまたは水酸化カルシウムのような多価金属塩によって架橋させたもの、あるいは、水溶性高分子に放射線照射のような物理的処理を施して架橋させたもの、さらには、凍結解凍処理によって架橋させたものなどが使用される。パップ剤は支持体上に置かれていることもでき、支持体としては例えば不織布が使用される。

【0032】本発明をゲル剤とする場合には、例えば、ポリアクリル酸またはその塩、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースまたはその塩、ポリビニルアルコール、ポリビニルビロドンなどの水溶性高分子またはその架橋体を、硫酸アルミニウム、水酸化アルミニウム、水酸化マグネシウム、水酸化カルシウム、塩化アルミニウムなどの多価金属塩を用いて架橋してゲル化させるか、あるいはジソプロパノールアミン、トリエチルアミン、トリエタノールアミン、トリアミルアミンなどを用いてpHを調整してゲル化させたものが使用される。

【0033】本発明製剤をプラスター剤、パッチ剤、硬膏剤またはテープ剤とする場合、支持体、弾性体、粘着

付与剤、軟化剤、老化防止剤、充填剤、架橋剤、剥離処理剤などの製剤を構成する成分が必要であり、これらの成分としては、通常使用されている成分が使用され得る。支持体としては、例えば、ポリエチレンテレフタレート、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、ポリカーボネート、ポリウレタンなどからなるフィルム、不織布などが使用でき、弹性体としては、天然ゴム、SBS、ブチルゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルアルキルエーテル、ポリ(メタ)アクリレート、ポリウレタン、ポリアミド、エチレン-酢酸ビニル共重合体、アクリル酸、アクリル酸エステル-アクリル酸共重合体、ジメチルポリシロキサン、ポリイソブレンゴム、スチレン-イソブレンースチレンブロック重合体ゴム、スチレンブタジエンゴム、ポリイソブチレン、ブチレンゴムなどが使用できる。粘着付与剤としては、弹性体と相溶性であるものが好ましく、例えば、ポリテルペン樹脂、ロジンもしくはそのエスチルまたはフェノール性樹脂が挙げられる。これらの成分は、それぞれ単独または二種以上組み合わせて使用され得る。

【0034】本発明の経皮吸収型製剤には、さらに、必要に応じて、保存料、着香料、さらには、乳化剤、分散剤、潤滑剤、pH調製剤、安定剤、防腐剤、懸濁剤などを添加することもできる。

【0035】保存料としては、製剤技術の分野で通常使用されるものであれば使用でき、例えば、バラオキシ安息香酸、メチルバラベン、エチルバラベン、プロピルバラベン、クロロブタノールまたはベンジルアルコールが挙げられる。pH調製剤としては、製剤技術の分野で通常使用されるものであれば使用でき、例えば、塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸などの無機酸、酢酸、コハク酸、マル酸、リンゴ酸、シウ酸、乳酸、グルタル酸、サリチル酸、酒石酸などの有機酸、またはこれらの塩が挙げられる。

【0036】本発明の製剤は、常法により製造することができる。例えば、軟膏剤、クリーム剤、パック剤またはゲル剤とする場合には、それぞれの剤形に応じて、必要な基剤原料を練合、乳化、懸濁または溶解させて基剤を製造した後、オザグレルならびに必要な補助剤および添加剤を添加して、通常使用される混合機、例えばスクリューミキサー、ホモジナイザー、ニーダーまたはローラミル中で混合することによって製造され得る。

【0037】リニメント剤とする場合には、基剤に、オ

ザグレルを溶解させ、さらに必要な補助剤および添加剤を添加して混合することによって製造され得る。ブスター剤、パック剤、硬膏剤またはテープ剤は、ホットメルト法、溶液法、熱圧法などの常法により製造できる。例えば、ホットメルト法による場合には、弹性体として、特に高温で流動性を持つようなブロックポリマーが好ましく、例えば、スチレン-イソブレンースチレン、スチレン-ブタジエンースチレン、スチレン-エチレン-ブチレンースチレンまたはエチレン-酢酸ビニルが使用され、このような弹性体と、その他の必要な成分とを混合し、混合物を高温で溶融してオザグレルを均質に混合させ、支持体上に塗工することによって製造され得る。また、溶液法による場合には、基剤をクロロホルム、酢酸エチル、ヘキサン、メチルエチルケトンなどの有機溶剤に溶かし、これにオザグレルおよびその他必要な成分を添加し、これらの成分を均質に溶解または分散させ、アブリケーターを用いて支持体上に塗工することにより製造され得る。熱圧法による場合には、オザグレルおよびその他の必要な成分をロール機などで均質になるまで練り合わせ、得られた混合物を、熱および圧を加えたキャレンダーを使用して剥離紙上に均一の厚みとなるように塗布して、剥離紙上にオザグレル含有層を形成し、これを支持体表面に積層、密着させることにより製造される。

【0038】液剤、ローション剤とする場合には、水に、種々の基剤成分を添加し、混合・攪拌した後、オザグレルおよび添加剤を加えて混合することにより製造され得る。

【0039】

【実施例】本発明を実施例を用いてさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されない。

【0040】実施例1

雄性ヘアレスラット(体重160~200g)の腹部摘出皮膚を37℃の水を循環させた縦型拡散セルに挟み、レシーバー(真皮側)に水を4.4ml入れてマグネットイックスター-ラーにより攪拌しておいた。ドナー(角質)側に、表1に示した处方の、オザグレルナトリウムまたは塩酸オザグレルを6重量%含む製剤A<sub>1</sub>、A<sub>2</sub>、B<sub>1</sub>またはB<sub>2</sub>を、ヘアレスラット皮膚に適用されるオザグレルの量が4mg/cm<sup>2</sup>となるように入れた。

【0041】

表1

成分	製剤A <sub>1</sub> 20重量%	製剤A <sub>2</sub> 20重量%	製剤B <sub>1</sub> 20重量%	製剤B <sub>2</sub> 20重量%
グリセリン	20	20	20	20
1,3-ブタンジオール	5	5	5	5
1-メントール	—	—	0.6	0.6
オザグレルナトリウム	—	6	—	6
塩酸オザグレル	6	—	6	—
水	69	69	68.4	68.4

レシーバー中の溶液を経時的に採取して、その中のオザグレル濃度を高速液体クロマトグラフィーにより測定し、ヘアレスラット皮膚を透過したオザグレルの量を求めた。

【0042】ヘアレスラット皮膚を透過したオザグレルの累積量を図1に示す。

#### 実施例2

カルボキシビニルポリマー10mgを673mgの水に溶解させ、トリエチルアミン1mgを加えて中和し、次いで、グリセリン200mg、1,3-ブタジオール50mgおよび1-メントール6mgを加えて十分に攪拌した後、オザグレルナトリウム60mgを加えて均質として1gの親水性ゲル軟膏剤を得た。

【0043】このゲル軟膏剤を用いて、オザグレルのヒト皮膚透過実験を行なった。凍結保存されていたヒト皮膚を室温で解凍し、皮膚の厚さが750μmになるように真皮側をスプリットし調整し、これを拡散セルに挿み、37℃の水で一晩前処理した後、実施例1と同様にして、ヒト皮膚を透過したオザグレルの量を求めた。

【0044】ヒト皮膚を透過したオザグレルの累積量を図2に示す。ここで、オザグレルの薬物速度論的パラメータを表2に示す。

表2

#### 静脉内注射(単回)

用量(dose) (mg / body)	5
最高血中濃度 (C <sub>max</sub> ) (ng / ml)	576.5
AUC (ng · hr / ml)	197.4
半減期 (T <sub>1/2</sub> ) (hr)	2.09
分布容積 (Vd) (l / kg)	1.29
総クリアランス値 (CL) (ml / hr / kg)	422.7

ヒト皮膚における皮膚透過実験より得られた、定常状態での単位面積あたりのFlux値10.0±0.8(μg/cm<sup>2</sup>/hr)、および静脉内注射(単回)のヒトにおける総クリアランス値422.7±16.4(ml

/hr/kg)から、ゲル軟膏剤の皮膚適用面積を100cm<sup>2</sup>(10cm×10cm)、患者の体重を60kgとして、本発明によるゲル軟膏剤による経皮投与時の血中オザグレル濃度(予測値)を求めた：

$$\text{血中オザグレル濃度(予測値)} = \frac{10.0}{10.0} \times 100 \times 10^3 = 39.4 \text{ (ng/ml)}$$

さらに、同様にしてヒトにおけるオザグレルの経時的な予測血中濃度を求めた。その結果を図3に示す。

【0045】対比のために、健常成人男性にオザグレルナトリウムを1μg/kg/minで3時間持続して静脉内投与した時のオザグレルの血中濃度および塩酸オザグレル200mgを経口投与した時のオザグレルの血中濃度を図4(注射用カタクロートインタビューフォームより)および図5(ドメナン錠インタビューフォームより)に示す。

【0046】本発明によるオザグレルの経皮吸収による予測血中濃度は、健常成人男性にオザグレルナトリウムを1μg/kg/minで3時間静脉内投与した時のオザグレルの血中濃度および塩酸オザグレル200mgを経口投与した時のオザグレルの血中濃度と比べても、十分な薬効を期待できるレベルにある。また、皮膚適用面積を変えることによって、各疾患および各患者の状態に合わせて血中濃度を容易に増減できるので、臨床上有用である。

#### 【0047】実施例3

クロロホルムと、粘着剤のスチレン-1ソブレン-1スチ

レンブロック重合体を重量比3:1の割合で加え、よく攪拌して粘着剤のクロロホルム溶液とした。この溶液200mgに、オザグレルナトリウムまたは塩酸オザグレル50mgを加え、スペーテルで均質になるまで攪拌して、オザグレル溶液を得た。この際、クロロホルムが揮発しやすいので、素早く操作を行なった。ガラス板上にパッキングレイヤーとしてPETフィルムを載せ、当該フィルム上に適量の上記オザグレル溶液を滴下し、これをフィルム上で厚さ70μmになるように、アプリケーター(10.0ML八幡精機製作所製)を用いて素早く広げてオザグレル含有層をフィルム上に形成した。次にPETフィルムをガラス板から外し、40℃で30分間乾燥した後、リリースレイヤーとしてシリコーン処理済みのPETフィルムを、乾燥したオザグレル含有層に密着させてテープ剤とした。

#### 【0048】実施例4

表3に示す割合でaおよびbを調製し、これを60℃で一晩放置した後、不織布に厚さ1.5mmで密着させてパッブ剤とした。

#### 【0049】

表3

a	b
30重量%	30重量%

ポリアクリル酸

ポリアクリル酸ナトリウム	7	7
グリセリン	20	20
1, 3-ブタンジオール	5	5
1-メントール	0.6	0.6
アルミニウム化合物	0.2	0.2
オザグレルナトリウム	6	—
塩酸オザグレル	—	2
水	31.2	35.2

#### 実施例 4

表4に示す割合で、グリセリン、1, 3-ブタンジオール、1-メントールおよびオザグレルをよく混合した後、ポリビニルアルコールと水との混合物を加えて均質

ポリビニルアルコール	
グリセリン	
1, 3-ブタンジオール	
1-メントール	
オザグレルナトリウム	
塩酸オザグレル	
水	

#### 【0051】

【発明の効果】以上説明したように、本発明によれば、オザグレルの、基剤からの放出性、皮膚への吸収性およびそれらの有効血中濃度の持続性に優れたオザグレル含有経皮吸収型製剤が提供される。さらに、本発明のオザグレル含有経皮吸収型製剤によれば、投与時に患者に与えられる精神的ならびに肉体的な苦痛や不安が取り除かれると共にQOLの改善にも寄与し、臨床上有利な効果が得られる。

#### 【図面の簡単な説明】

【図1】ヘアレスラット皮膚を透過したオザグレルの累

表4

	a	b
10重量%	10重量%	
20	20	
5	5	
0.6	0.6	
6	—	
—	6	
58.4	58.4	

積量を示すグラフである。

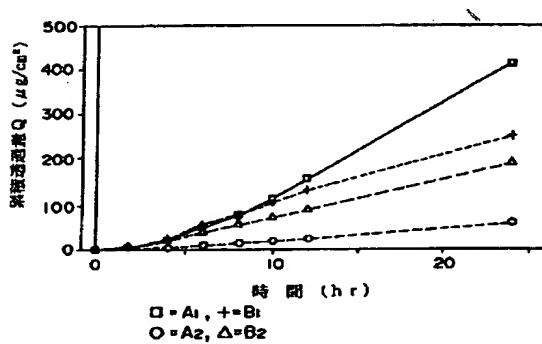
【図2】ヒト皮膚を透過したオザグレルの累積量を示すグラフである。

【図3】ヒトにおけるオザグレルの経時的な予測血中濃度を示すグラフである。

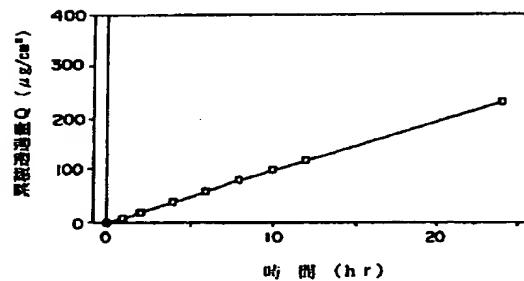
【図4】オザグレルナトリウムを  $1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  で3時間持続して静脈内投与した時のオザグレルの経時的な血中濃度を示すグラフである。

【図5】塩酸オザグレル  $200\text{mg}$  を経口投与した時のオザグレルの経時的な血中濃度を示すグラフである。

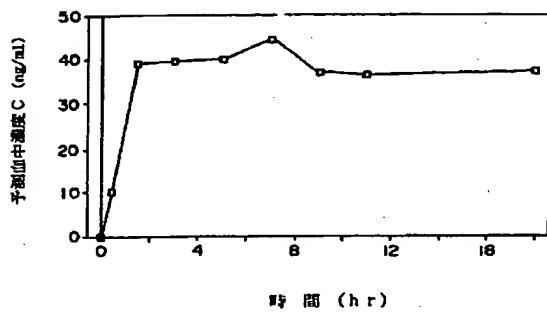
【図1】



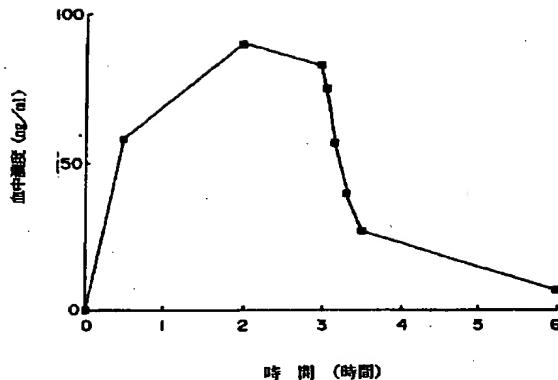
【図2】



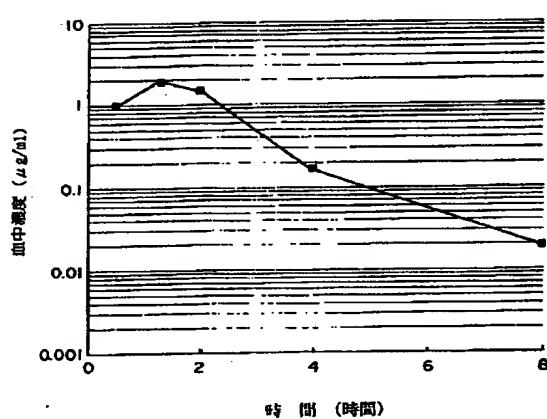
【図3】



【図4】



【図5】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. 6

A 61 K 47/14  
47/16

識別記号 庁内整理番号

N  
N

F I

技術表示箇所